

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

MIRAPEXIN® tabl. 0.18 base/0.25 mg salt

1. Търговско наименование на лекарствения продукт

MIRAPEXIN
/МИРАПЕКСИН/

2. Количествен и качествен състав

1 таблетка MIRAPEXIN 0,18 mg съдържа pramipexole база 0,18 mg (под формата на 0,25 mg pramipexole dihydrochloride monohydrate).

Внимание:

Дозите pramipexole, публикувани в литературата се отнасят за неговата сол. Поради това дозите ще бъдат изразявани по-долу и като pramipexole база и като pramipexole под формата на сол (в скоби).

За помощни вещества виж раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетки.

Описание на таблетката: всички таблетки са бели и с отпечатан код.

Концентрация (mg база/mg сол)	Външен вид
0,18/0,25	плоски, овални, 7,86 x 5,63 mm, с делителна черта от двете страни
0,7/1,0	плоски, кръгли с диаметър 9 mm, с делителна черта от двете страни

4. Клинични данни

4.1. Показания

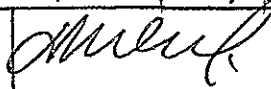
MIRAPEXIN таблетки е предназначен за лечение на признаците и симптомите на идиопатична Паркинсонова болест самостоятелно (без леводопа) или в комбинация с леводопа, т.е. в хода на заболяването през късните стадии, когато ефектът на леводопа намалява или става непостоянен и се наблюдават флуктуации в терапевтичния ефект (достигане на максимална доза или "on off" флуктуации).

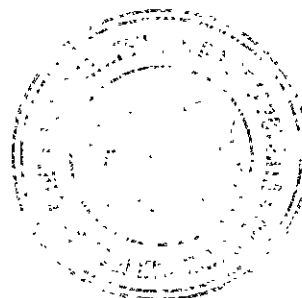
4.2. Дозировка и начин на приложение

Таблетките се приемат през устата, като се гълтат с течност и могат да се приемат както по време на хранене така и без храна. Дневната доза се разпределя по равно на три отделни дозировки.

Начално лечение:

Дозировката трябва постепенно да се повишава, като се започне с 0,264 mg база (0,375 mg сол) дневно, след което се увеличава на всеки 5 - 7 дни. Ако при пациента не се установяват непоносими нежелани лекарствени реакции, дозата следва да се титрира до постигане на максимален терапевтичен ефект.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 12624/14.03.06	
689/31.01.06	



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

MIRAPEXIN[®] tabl. 0.18 база/0.25 mg salt

Схема на дозиране на MIRAPEXIN чрез повишаване на дозите				
Седмица	Дозировка (mg база)	Обща дневна доза (mg база)	Дозировка (mg сол)	Обща дневна доза (mg сол)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,05	3 x 0,5	1,50

Ако се налага по-нататъшно увеличаване на дозата, дневната доза следва да се повишава с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на седмица до достигане на максимална дневна доза 3,3 mg база (4,5 mg сол).

Все пак трябва да се отбележи, че случаите на сънливост се увеличават при дози по-високи от 1,5 mg/ден (виж раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Поддържащо лечение:

Индивидуалната дозировка трябва да бъде в рамките на 0.264 mg база (0.375 mg сол) до 3,3 mg база (4,5 mg сол) дневно. В три проучвания с повишаване на дозата началото на ефекта е било наблюдавано при дневна доза 1,1 mg база (1,5 mg сол). По-нататък дозата следва да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта. В клинични изпитвания около 5% от пациентите са получавали дози под 1.1 mg (1,5 mg сол). При напреднала Паркинсонова болест дози по-високи от 1,1 mg (1,5 mg сол) на ден може да са подходящи за болни, при които ще бъде намалявана дозата на леводопа. Препоръчва се дозировката на леводопа да се понижава както по време на повишаване на дозата, така и по време на поддържащото лечение с MIRAPEXIN, в зависимост от реакциите на отделните пациенти.

Прекратяване на лечението:

Внезапното прекратяване на допаминергичното лечение може да доведе до развитието на невролептичен малигнен синдром. Поради тази причина ратірехоле следва да бъде намаляван постепенно с 0,54 mg база (0,75 mg сол) на ден, докато дневната доза се редуцира до 0,54 mg база (0,75 mg сол). След това дозата се понижава с по 0,264 mg база (0,375 mg сол) на ден (вж. раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Дозировка при пациенти с нарушения в бъбречната функция:

Елиминирането на ратірехоле зависи от бъбречната функция. За започване на лечението се препоръчва следната схема на дозиране:

При пациенти с креатининов клирънс над 50 ml/min не е необходимо понижаване на дневната доза.

При пациенти с креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min, началната дневна доза MIRAPEXIN трябва да се разпредели в два отделни приема, като се започне с 0,088 mg база (0,125 mg сол) 2 пъти дневно (0,176 mg база/0,25 mg сол дневно).



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

MIRAPEXIN[®] tabl. 0.18 base/0.25 mg salt

При пациенти с креатининов клирънс под 20 ml/min дневната доза на MIRAPEXIN се прилага веднъж дневно, с начална доза от 0,088 mg база (0,125 mg сол) дневно.

Ако бъбречната функция намалява по време на поддържащото лечение, дневната доза на MIRAPEXIN трябва да се понижава с толкова процента, с колкото се е понижил креатининовият клирънс, т.е. при спадане на креатининовия клирънс с 30%, дневната доза MIRAPEXIN се понижава с 30%. Дневната доза може да се раздели на два отделни приема при креатининов клирънс между 20 и 50 ml/min и да се приема еднократно при креатининов клирънс под 20 ml/min.

Дозировка при пациенти с чернодробни нарушения:

Вероятно не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като 90% от абсорбираното лекарство се екскретира през бъбреците. Потенциалното влияние на чернодробната недостатъчност върху фармакокинетиката на MIRAPEXIN обаче не е проучено.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към ргати́рехоле или към някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

При пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва понижаване на дозата (виж раздел 4.2.) Известно е, че при лечение с допаминови агонисти и леводопа като нежелани реакции биха могли да се появят халюцинации. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на халюцинации (предимно зрителни). При напреднала Паркинсонова болест при комбинирано лечение с леводопа е възможна появата на дискинезии по време на първоначалното повишение на дозата. При появата им трябва да се намали дозата на леводопа.

MIRAPEXIN се свързва със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване особено при пациенти с Паркинсонова болест.

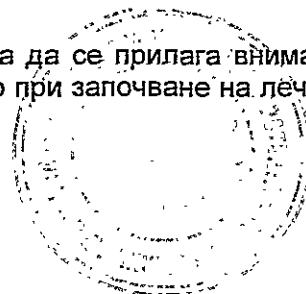
В редки случаи се съобщава за внезапно заспиване през деня понякога без пациентът да го осъзнава или без предупредителни признаци. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат посъветвани да са внимателни при шофиране или работа с машини по време на терапия с MIRAPEXIN. Пациентите, при които се появяват сънливост и/или епизод на внезапно заспиване трябва да се въздържат да шофират или работят с машини. В допълнение трябва да се има предвид намаляване на дозата или прекратяване на терапията. Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарства или алкохол в комбинация с ргати́рехоле, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи. (виж също раздели 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини и 4.8. Нежелани лекарствени реакции)

Пациентите с психотични нарушения трябва да се лекуват с допаминови агонисти само в случаите, когато очакваната полза е по-голяма от потенциалния риск.

Едновременната употреба на антипсихотични лекарства и ргати́рехоле трябва да се избягва.

Препоръчват се офталмологични прегледи на редовни интервали или при поява на аномалии в зрението.

При тежко сърдечно-съдово заболяване лекарството трябва да се прилага внимателно. Препоръчва се мониториране на кръвното налягане особено при започване на лечението



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

MIRAPEXIN[®] tabl. 0.18 base/0.25 mg salt

поради риск от ортостатична хипотония във връзка с лечението с допаминергични лекарства.

Симптоми, предполагащи невролептичен малигнен синдром, са описани при внезапното спиране на допаминергичното лечение (виж раздел 4.2. Дозировка и начин на приложение: Прекратяване на лечението).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Pramipexole се свързва в много ниска степен с плазмени протеини (< 20%) и при хора претърпява малка биотрансформация. Поради това не се очакват взаимодействия с други лекарства, повлияващи свързването с плазмени протеини или елиминирането чрез биотрансформация. Тъй като антихолинергичните лекарства се елиминират главно посредством биотрансформация, възможността за взаимодействие с тях е ограничена, но не са проведени проучвания в тази насока. Няма фармакокинетично взаимодействие със selegiline и levopoda.

Cimetidine понижава бъбречния клирънс на pramipexole с приблизително 34%, вероятно поради инхибиране на катйонната секреторна транспортна система в бъбречните тубули. Поради това лекарства, които са инхибитори на този активен път за елиминиране през бъбреците или които се елиминират посредством него (напр., cimetidine и amantadine), могат да взаимодействат с pramipexole, в резултат на което да се понижи клирънсът на едното или двете лекарства. Понижаване на дозата на pramipexole следва да се има предвид при едновременна употреба на тези лекарства с MIRAPEXIN.

Когато MIRAPEXIN се дава в комбинация с levopoda се препоръчва намаляване на дозата на levopoda и запазване на дозировката на друго антипаркинсоново лекарство докато се повишава дозата на MIRAPEXIN.

Поради възможен адитивен ефект пациентите, приемащи други седативни лекарства или алкохол в комбинация с pramipexole, трябва да бъдат посъветвани да бъдат предпазливи. Едновременната употреба на антипсихотични лекарства и pramipexole трябва да се избягва (виж раздел 4.4.)

4.6. Бременност и кърмене

Ефектът при хора по време на бременност и кърмене не е проучен. Pramipexole не е имал тератогенен ефект при плъхове и зайци, но е бил ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката (виж раздел 5.3.). MIRAPEXIN не трябва да се прилага по време на бременност освен при явна необходимост, т.е. когато потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на плода.

Тъй като лечението с MIRAPEXIN инхибира секрецията на пролактин при хора, се очаква спиране на кърмата.

Не са проведени проучвания при жени по отношение на екскрецията на MIRAPEXIN в кърмата. При плъхове концентрацията на свързаната с лекарството радиоактивност в кърмата е по-висока от тази в плазмата. Тъй като липсват данни при хора, MIRAPEXIN не бива да се прилага при кърмачки, ако е възможно. При наложителна употреба трябва да се преустанови кърменето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможна е поява на сънливост или халюцинации.



Пациентите, лекувани с pramipexole и при които се наблюдава сънливост и/или внезапно заспиване през деня, трябва да бъдат предупредени да не шофират и да не упражняват дейности, при които нарушената бдителност би изложила тях или околните на риск от сериозно нараняване или смърт (напр. работа с машини) до изчезването на тези повтарящи се епизоди и сънливостта. (виж раздел 4.5. Лекарствени и други взаимодействия)

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на анализа при обобщаване на плацебо-контролираните проучвания, в които са участвали 1351 пациента на MIRAPEXIN и 1131 пациента на плацебо, нежелани събития са били съобщавани често и в двете групи. 88% от пациентите на MIRAPEXIN и 83,6% от пациентите на плацебо са съобщили поне една нежелана реакция.

Честотата на сънливост се увеличава при дози по-високи от 1,5 mg/ден (виж раздел 4.2. Дозировка и начин на приложение). По-чести нежелани реакции при комбинацията с леводопа са дискинезиите. Констипацията, гаденето и дискинезиите отзвучават в хода на лечението.

В началото на лечението може да се наблюдава поява на хипотония, особено при бързо повишаване на дозата.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани в плацебо-контролирани клинични проучвания с MIRAPEXIN (цифрите са изчислени като честота, надхвърляща тази, наблюдавана при плацебо):

Психични нарушения: чести (1% - 10%) – безсъние, халюцинации, объркване.

Нарушения на нервната система: чести (1% - 10%) – замаяност, дискинезия, сънливост (виж по долу).

Съдови нарушения: нечести (0.1% - 1%) – хипотония.

Гастроинтестинални нарушения: чести (1% - 10%) – гадене, запек.

Общи нарушения: чести (1% - 10%) – периферен оток.

MIRAPEXIN е свързан със сънливост и нечесто се свързва с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване.

MIRAPEXIN може да бъде свързан със нарушения в либидото (повишаване или понижаване).

Както е описано в литературата за допаминовите агонисти, използвани за лечение на Паркинсонова болест, при пациентите, приемащи MIRAPEXIN, особено във високи дози, се съобщава за проява на патологична склонност към хазарт, която обикновено е обратима при прекратяване на лечението.

4.9. Предозиране

Няма клиничен опит с тежки случаи на предозиране. Очакваните нежелани реакции са тези, съответстващи на фармакодинамичния профил на допаминов агонист - гадене, повръщане, хиперкинезия, халюцинации, възбуда и хипотензия. Не е установен антидот при предозиране с допаминов агонист. При наличие на симптоми за стимулиране на централната нервна система може да се приложат невролептици. При предозиране може да са необходими общи поддържащи мероприятия в комбинация със стомашна промивка, интравенозни инфузии и мониториране на ЕКГ.



5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: допаминови агонисти, АТС код: N04B C

Ramipexole е допаминов агонист, който се свързва с висока селективност и специфичност с D2 допаминовите рецептори, и по-специално има афинитет към техния подтип D₃, и има пълна вътрешна активност.

Ramipexole облекчава проявите на Паркинсонова моторна недостатъчност чрез стимулиране на допаминовите рецептори в стриатума. Проучвания при животни сочат, че ramipexole инхибира синтеза, отделянето и метаболизма на допамина.

При доброволци е наблюдавано дозозависимо намаление на пролактин.

MIRAPEXIN намалява признаците и симптомите на идиопатичната Паркинсонова болест. Проведени са контролирани клинични проучвания, включващи 2100 пациента в стадий на заболяване I-IV на Hoehn и Yahr. Извън тях около 900, които са били в напреднал стадий на заболяването, са приемали едновременно леводопа и са страдали от моторни усложнения.

Ефикасността на MIRAPEXIN при ранна и напреднала Паркинсонова болест се поддържа в контролирани клинични проучвания за период около шест месеца. В отворени проучвания, продължения на тези за период над три години не са отбелязани признаци на понижаване на ефикасността. При контролирано двойно сляпо клинично проучване с продължителност 2 години започването на лечението с ramipexole значимо отлага настъпването на моторни усложнения и сравнено с начална терапия с леводопа редуцира тяхната поява. Това отлагане на моторните усложнения при ramipexole следва да се балансира спрямо по-голямото подобрене на моторната функция при леводопа (измерено чрез средната промяна по UPDR-скала). Общата честота на халюцинации и сънливост принципно е била по-висока във фазата на увеличаване на дозата при групата с ramipexole. Въпреки това не е имало значителна разлика през поддържащата фаза. Тези данни трябва да се имат предвид при започване на лечението с ramipexole при пациенти с Паркинсонова болест.

5.2. Фармакокинетични свойства

Ramipexole се резорбира бързо и изцяло след перорален прием. Абсолютната бионаличност е повече от 90% и максимални плазмени концентрации се достигат между 1 и 3 часа. Приемът с храна не намалява степента на абсорбция, но понижава нейната скорост. Ramipexole е с линейна кинетика и с малки различия в плазмените концентрации при различните пациенти.

Свързването на ramipexole с протеините при хора е много ниско (< 20%), а обемът на разпределение е голям (400 l). При плъхове са наблюдавани високи концентрации в мозъчната тъкан (около 8 пъти по-високи от тези в плазмата).

Ramipexole се метаболизира в ниска степен в човешкия организъм.

Основният начин на елиминиране е бъбречната екскреция на непроменен ramipexole. Приблизително 90% от белязаната с ¹⁴C доза се екскретира чрез бъбреците, а по-малко от 2% се откриват във фекалиите. Тоталният клирънс на ramipexole е около 500 ml/min, а бъбречният клирънс - приблизително 400 ml/min. Времето на полуживот (t_{1/2}) варира от 8 часа при млади хора до 12 часа при възрастни.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

MIRAPEXIN® tabl. 0.18 base/0.25 mg salt

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно дозиране показват, че gmatipexole влияе главно върху функциите на ЦНС и женската репродуктивна система и вероятно се дължат на прекалено силен фармакодинамичен ефект на gmatipexole.

При малки прасенца е наблюдавано понижаване на диастолното и систолно налягане и на сърдечната честота, а тенденция за хипотоничен ефект е забелязана при маймуни.

Потенциалният ефект на gmatipexole по отношение на репродуктивната функция е проучен при изследвания върху плъхове и зайци. При плъхове и зайци gmatipexole не показва тератогенен ефект, но е ембриотоксичен при плъхове в дози, токсични за майката. Поради подбора на вида животни и ограничените изследвани параметри нежеланите реакции на gmatipexole по отношение на бременността и мъжката репродуктивна способност не са напълно изяснени.

Gmatipexole не е генотоксичен. При проучвания за канцерогенност мъжки плъхове развиват хиперплазия на клетките на Leydig и аденоми, което се обяснява с инхибиращия ефект на gmatipexole върху пролактина. Тази находка не е клинично релевантна по отношение на хора. Същото проучване показва, че в дози 2 mg/kg (сол) и по-високи от тях gmatipexole се свързва с дегенерация на ретината при плъхове албиноси. Последната находка не се среща при пигментирани плъхове и не е наблюдавана при 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки-албиноси, както и при нито един от другите изследвани видове.

6. Фармацевтични данни

6.1. Помощните вещества

Mannitol, maize starch, anhydrous colloidal silica, povidone, magnesium stearate.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхраняват при температура под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от светлина.

6.5. Данни за опаковката

Картонени кутии, съдържащи 30 или 100 таблетки, по 10 в блистер.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

MIRAPEXIN® tabl. 0.18 base/0.25 mg salt

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

8. Регистрационен номер

9900233

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

27.07.1999/ 15.10.2004

10. Дата на (частична) актуализация на текста

